

Применение иммуномодуляторов при заболеваниях органов дыхания

С.В. Зайков

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Одной из важнейших задач, стоящих перед практической медициной, является повышение эффективности лечения больных с заболеваниями органов дыхания (ЗОД), распространенность которых в последние годы неуклонно возрастает. Перспективным направлением в решении этой задачи является разработка комплекса профилактических мероприятий, способных повлиять на снижение риска развития и частоты рецидивов, хронизации, а также тяжести клинического течения инфекционных ЗОД, профилактику их осложнений, коррекцию вторичной иммунной недостаточности (ВИН).

С точки зрения современной медицины [2] синдром ВИН представляет собой совокупность признаков нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых. Клинически он проявляется хроническими заболеваниями с затяжным, часто рецидивирующим течением, резистентными к традиционной стандартной терапии, присоединением осложнений (аллергии, сепсиса и др.).

Выделяют четыре формы синдрома ВИН:

- 1) инфекционную;
- 2) аллергическую;
- 3) аутоиммунную;
- 4) иммунопролиферативную (лимфопролиферативную).

Для неаллергических хронических и рецидивирующих ЗОД характерно развитие инфекционного синдрома ВИН, который может проявляться нарушением Т-клеточного, гуморального (В-клеточного) звеньев иммунитета, их комбинацией, а также дефектами неспецифических факторов резистентности организма. В связи с этим современные принципы лечения и профилактики ЗОД предполагают комплексный подход к решению данной проблемы, включающий проведение базисной и иммулотропной терапии. Последняя сочетает в себе комплекс этиотропных и патогенетических мероприятий, способных влиять на различные звенья иммунной системы и, как следствие, изменять силу, характер и направленность иммунных реакций.

Имулотропная терапия как способ воздействия на иммунную систему в зависимости от оказываемого эффекта принципиально подразделяется на: 1) иммуностимулирующую; 2) иммуносупрессивную; 3) иммуномодулирующую [4, 11]. Иммуностимуляция – способ активации иммунитета специфическими (активация определенного клона иммунокомпетентных клеток) или неспецифическими (усиление иммунной защиты в целом) методами при первичных или вторичных иммунодефицитных состояниях, бактериальных и вирусных инфекциях различной локализации, в том числе поражающих органы

дыхания, а также при комплексном лечении больных с онкопатологией. Иммуносупрессия имеет противоположную направленность и является воздействием на иммунную систему, направленным на ее подавление при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, при трансплантации органов и тканей. Иммуномодуляция – это наиболее перспективная для клинического применения система мер по возвращению иммунного статуса к исходному (нормальному) уровню при различных состояниях. В последние годы также активно развивается такое направление в медицине, как иммунореабилитация, представляющая собой восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека при применении комплекса медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий. При этом эффект иммунореабилитации может быть получен без непосредственного воздействия на иммунную систему [1, 4, 10].

Иммунный ответ – единый процесс клеточного взаимодействия, обусловленный синергизмом таких звеньев иммунитета, как синтез цитокинов, экспрессия клеточных рецепторов, активация ферментов, развитие клеточной сенсibilизации, синтез антител и нормальный гомеостаз [1, 2, 13]. В связи с этим для назначения адекватного иммулотропного лечения необходимо иметь правильное представление о механизме дисфункции иммунной системы при той или иной патологии, что не всегда возможно. Именно поэтому отношение практикующих врачей к данному виду терапии нередко бывает диаметрально противоположным: от полного признания до полного нежелания использовать любые иммулотропные лекарственные средства. Основные принципы назначения иммулотропной терапии, в том числе и при ЗОД, таковы [4, 11, 12]:

• клинический приоритет при назначении и оценке эффективности лечения;

• раннее начало (одновременно с антибактериальной и/или противовирусной, антимикотической, противопроtoзойной терапией);

• оценка исходного иммунного статуса и проведение последующего иммуномониторинга;



Д.м.н., профессор
С. В Зайков

- выбор препарата в соответствии с особенностями иммунного статуса пациента;
- возможное применение иммуномодуляторов в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий;
- снижение какого-либо параметра иммунитета, выявленное при иммунодиагностическом обследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения иммуномодуляторов;
- анализ соотношения потенциальных выгод и возможных осложнений иммунотерапии.

Как было указано выше, основным критерием выбора тех или иных иммуностропных препаратов для применения в медицине должен быть принцип «клинического приоритета». Практические ситуации, возникающие при проведении клинического (сбор иммунологического анамнеза и физикальное исследование) и лабораторного иммунологического обследования пациентов с ВИН, рассмотрены в таблице 1.

Таблица 1. Принцип «клинического приоритета» в использовании иммуностропной терапии при вторичной иммунной недостаточности

Клинико-лабораторная картина	Тактика врача
Наличие иммунологических и клинических признаков нарушения иммунитета	Иммунотерапия показана с учетом иммунологических и клинических данных
Наличие клинических и отсутствие иммунологических нарушений	Иммунотерапия показана с учетом клинических данных, иммуномониторинг
Наличие иммунологических и отсутствие клинических нарушений	Иммунотерапия не показана, диспансерный учет, иммуномониторинг

В настоящее время существует несколько классификаций иммуностропных препаратов. Наиболее часто в клинической практике используется следующая классификация [4, 5]:

1. Продукты физиологического (биологического) происхождения: препараты тимуса, миелипид, спленин, интерфероны, колониестимулирующие факторы, иммуноглобулины и пр.

2. Продукты микробного происхождения:

- живые бактерии (вакцина БЦЖ);
- экстракты (биостим, урваксом и пр.);
- лизаты (бронхомунал, имудон, ИРС-19 и др.);
- липополисахариды (пирогенал, продигиозан);
- дрожжевые полисахариды (зимозан, нуклеинат натрия);

- грибковые полисахариды (бестатин, лентинан, глюкан и пр.);

- рибосомы и протеогликаны (рибомунил);
- пробиотики (лиастен, линекс, биоспорин и др.).

3. Синтетические препараты: тимоген, ликолипид, левализол, полиоксидоний, гропринозин, циклоферон и пр.

4. Витаминные и антиоксидантные комплексы.

5. Растительные препараты: иммунал, манакс, женьшень и др.

6. Энтеросорбенты: силлард, антраден, энсорал.

7. Иммуносупрессоры: глюкокортикостероиды, азатиоприн, сандиммун, тимоглобин и пр.

8. Комплексные ферментные препараты: вобензим, флогензим, вобемугос.

Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин [11] предлагают выделять по происхождению семь основных групп иммуномодуляторов:

- 1) микробные: естественные (например, лиастен, рибомунил, бронхомунал) и полусинтетические (ликолипид);
- 2) тимические (естественные и синтетические препараты тимуса);
- 3) костномозговые (естественные и синтетические);
- 4) цитокины (естественные и рекомбинантные интерлейкины, колониестимулирующие факторы и пр.);
- 5) нуклеиновые кислоты (естественные и синтетические);
- 6) растительные (эхинацея);
- 7) химически чистые (низко- и высокомолекулярные соединения).

Основной целью применения иммуномодулирующих препаратов в пульмонологии является коррекция признаков ВИН, которые проявляются частыми, рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными ЗОД различной этиологии. В этих случаях наряду с этиотропной терапией следует назначать и иммуномодулирующую. При одновременном назначении такой комплексной терапии по возбудителям ЗОД наносится «двойной удар»: антибактериальные или другие химиотерапевтические средства снижают функциональную активность патогенов, а иммуномодуляторы повышают функциональную активность клеток иммунной системы, за счет чего и достигается более эффективная элиминация возбудителей инфекций из организма [11, 12]. Наиболее перспективными среди иммуностропных средств для коррекции иммунодефицитных состояний и нарушений иммунитета при ЗОД являются иммуномодуляторы, способные восстанавливать в терапевтических дозах эффективную иммунную защиту.

Особенную актуальность имеют вопросы об использовании иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях, которые часто диагностируются при ЗОД, а также иммуномодуляция в виде монотерапии. Использование этой группы препаратов при острых инфекционных процессах, по мнению некоторых авторов [11, 12], может быть оправдано у иммунологически скомпрометированных лиц, например в группе часто и длительно болеющих. Иммуномодуляторы в этих случаях применяются с целью предупреждения развития постинфекционных осложнений. Монотерапия иммуномодулирующими средствами показана с целью проведения иммунореабилитации пациентов, не полностью излеченных после острого инфекционного бронхолегочного процесса (остаточные явления бронхита, ларингита, трахеита), а также у часто и длительно болеющих лиц перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится значительная часть территории Украины.

В последние годы среди иммуномодулирующих средств особый интерес, в том числе и при ЗОД, вызывают препараты микробного происхождения, которые условно можно разделить на три поколения [11]. Первым препаратом этой группы была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. К микробным препаратам I поколения можно также отнести пирогенал и продигиозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения. Однако вследствие их высокой пирогенности и других побочных эффектов теперь они используются крайне редко. К числу микробных препаратов II поколения принадлежат лизаты (бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон) и рибосомы с пептидогликаном

Таблица 2. Характеристика зарегистрированных в Украине иммуномодулирующих препаратов, которые применяются при ЗОД

Наименование препарата	Действующие вещества	Основные клетки-мишени	Показания при ЗОД
Препараты тимуса			
Вилозен	Экстракт тимуса	T-супрессоры, иммуноглобулины E, M и G	Поллинозы
Тималин	Комплекс полипептидов тимуса	T-лимфоциты	Вирусные и бактериальные инфекции
Тимоген	Глутамил-триптофан	T-лимфоциты	Острые и хронические инфекции
Энзимопрепараты			
Вобензим, флогензим, вобемугос E	Системные энзимные препараты	Фагоциты, комплемент, цитокины	Онкопатология, инфекции ЛОР-органов, пневмония, бронхит
Препараты иммуноглобулинов			
Веноиммун, биовен моно	Антитела (иммуноглобулины G) против различных патогенов	Заместительная терапия, неспецифические факторы	Вирусные и бактериальные инфекции
Препараты эмбрионального происхождения			
Эрбисол	Экстракт животной эмбриональной ткани	Макрофаги, NK-клетки, T-хелперы	Пневмония, хронический бронхит, астма, поллинозы
Пропес	Эмбриональные животные пептиды	Макрофаги, T- и B-лимфоциты	Онкопатология, бактериальные инфекции
Продукты микробного происхождения			
Бронхо-мунал	Лизат восьми основных респираторных патогенов	Макрофаги, NK-клетки, CD4+ T-лимфоциты	Бактериальные инфекции органов дыхания
Имудон	Лизат четырнадцати патогенов при заболеваниях полости рта и глотки	Фагоциты, местный иммунитет слизистых оболочек полости рта и глотки	Бактериальные инфекции полости рта и глотки
ИРС-19	Гидролизат основных респираторных патогенов	Местный иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей	Острые и хронические инфекции ЛОР-органов
Лиастен	Мурамилпентапептид	Макрофаги, NK-клетки, T- и B-лимфоциты	Вирусные и бактериальные инфекции, онкопатология
Лизобакт	Лизоцим (мурамидаза) и пиридоксин	Фагоциты, фактор некроза опухолей	Вирусные и бактериальные инфекции ЛОР-органов
Нуклеинат	Натрия нуклеинат	Макрофаги, NK-клетки, T- и B-лимфоциты	Вирусные и бактериальные инфекции ЛОР-органов, астма
Рибомунил	Протеогликан и рибосомы четырех основных респираторных патогенов	Макрофаги, NK-клетки, T- и B-лимфоциты, цитокины	Бактериальные инфекции ЛОР-органов, пневмония, бронхит, астма
Синтетические препараты			
Амиксин	Тилорон	Индукция интерферона	Вирусные инфекции
Арбидол	Арбидол	Индукция интерферона	Вирусные инфекции
Глутоксим	Глутоксим	Фагоциты, цитокины	Вирусные и бактериальные инфекции, онкопатология
Гропринозин, изопринозин	Инозин пранобекс	T- и B-лимфоциты, NK-клетки	Вирусные инфекции
Кагоцел	Кагоцел	Индукция интерферона	Вирусные инфекции
Метилурацил	Метилурацил	Фагоциты, B-лимфоциты, лизоцим	Вирусные и бактериальные инфекции ЛОР-органов
Неовир	Криданимод	Индуктор интерферона	Вирусные инфекции
Полиоксидоний	Полиоксидоний	Фагоциты, T- и B-лимфоциты	Вирусные и бактериальные инфекции
Циклоферон	Циклоферон	Индукция интерферона	Вирусные инфекции
Витамины, антиоксидантные комплексы			
Токоферол, ретинол, каротиноиды, аскорбиновая кислота, селен, цинк	–	Фагоциты, индукция интерферона, T-лимфоциты, NK-клетки	Вирусные и бактериальные инфекции
Растительные препараты			
Иммунал, препараты эхинацеи	Эхинацея пурпурная	Фагоциты, T-лимфоциты	Вирусные и бактериальные инфекции
Манакс	Лиана Кошачий коготь	Фагоциты	Вирусные инфекции
Протефлазид	Протеины и флавоноиды	Фагоциты, индукция интерферона	Вирусные инфекции
Интерфероны			
Лаферон, лаферо-бион, интрон А,	Интерферон α -2b	Интерферон	Вирусные инфекции

(рибомунил) бактерий, относящихся в основном к возбудителям респираторных инфекций. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Препараты этого поколения хорошо зарекомендовали себя в пульмонологии и оториноларингологии. Среди микробных препаратов III поколения особое место занимают отечественный лиастен и ромуртид (Япония). В литературе имеются данные о высокой эффективности и безопасности лиастена в комплексной терапии больных с хроническим обструктивным заболеванием легких и туберкулезом органов дыхания [6, 8], а также ликопида в лечении пациентов с пневмонией и туберкулезом легких [3, 9].

Главной мишенью в организме для иммуномодуляторов микробного происхождения, в том числе и мурамилпептидного ряда, являются фагоцитарные клетки. Под влиянием этих иммуномодуляторов происходит усиление функциональных свойств фагоцитов: повышаются фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных бактерий, а также продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета [7]. Следствием этого могут быть усиление продукции антител, активация образования антигенспецифических Т-хелперов и Т-киллеров, поглощение и киллинг микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода, киллинг опухолевых и вирусинфицированных клеток, усиление презентации антигенов клетками иммунной системы, синтез киллерных клеток, цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей, колониестимулирующих факторов).

В настоящее время доказано [4, 11, 12], что под влиянием иммуномодуляторов в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы. Любой иммуномодулятор может оказывать избирательное действие на соответствующее звено иммунитета, но конечный эффект его влияния на иммунную систему всегда будет многогранным. Это связано с тем, что главными регуляторами иммунитета с последующим влиянием на иммунную систему как специфических, так и неспецифических стимулов являются цитокины. Особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным создание иммуномодуляторов с абсолютно селективным действием. Любой иммуномодулятор, влияющий преимущественно на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, в той или иной степени будет оказывать действие и на все другие компоненты иммунной системы, в том числе на формирующие противоопухолевые иммунные реакции. Это обусловлено общим принципом функционирования иммунной системы: любой антиген, селективно взаимодействуя со «своим» клоном клеток и вызывая развитие специфического иммунного ответа, всегда оказывает и сильное неспецифическое влияние на иммунную систему в целом.

Естественно, что особый интерес среди многообразия иммуномодулирующих препаратов при ЗОД для практического врача представляют лекарственные средства, официально зарегистрированные в Украине. Перечень иммуномодуляторов, используемых при различных ЗОД, с учетом основных клеток-мишеней, на которые они влияют, приведен в таблице 2.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно утверждать, что рациональное применение иммуномодуляторов при заболеваниях органов дыхания заслуживает самого серьезного внимания. Многообразие их положительных клинических и иммунологических эффектов, отсутствие серьезных противопоказаний должны способствовать более широкому внедрению этих препаратов в практическую пульмонологию и оториноларингологию с целью повышения эффективности лечения больных, коррекции вторичной иммунной недостаточности, улучшения качества жизни данной категории пациентов, профилактики рецидивов заболевания.

Литература

1. Алешина Р.М. Иммунореабилитация: методы, иммуотропные препараты, принципы иммунотерапии // Клінічна імунологія. Алергологія, Інфектологія. — 2007. — № 4. — С. 23-27.
2. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика // Клінічна імунологія. Алергологія, Інфектологія. — 2007. — № 2. — С. 17-20.
3. Дегтярева М.В. и др. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состава нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 69-76.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — 3-е изд., доп. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. — 482 с.
5. Дранник Г.Н. Неспецифическая иммунопрофилактика острых респираторных вирусных инфекций // Клінічна імунологія. Алергологія, Інфектологія. — 2006. — № 4. — С. 10-11.
6. Дранник Г.Н. и др. Клинико-иммунологическая эффективность использования бластена у больных с бронхолегочной патологией // Проблемы экологии та медицини. — 1998. — Т. 2, № 1-2. — С. 13-17.
7. Пинегин Б.В. и др. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммуотропные лекарственные средства нового поколения // Int. J. Immunorehabil. — 1997. — № 6.
8. Пликанчук О.В., Зайков С.В. Эффективність імуномодулятора ліастен в лікуванні хворих на туберкульоз легень // Імунологія та алергологія. — 2007. — № 3. — С. 111.
9. Свистунова А.С. и др. Клиническая и иммунологическая эффективность иммуномодулятора ликопида при туберкулезе легких // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 59-62.
10. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // Int. J. Immunorehabil. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 5-11.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196-203.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4-7.
13. Чернушенко Е.Ф. Актуальные вопросы иммунокорректирующей терапии при аллергических заболеваниях // Астма та алергія. — 2002. — № 1. — С. 37-40.